



学生健診における赤褐色尿の実態とそのメカニズムの解明

著者	小川 晋, 滝口 純子, 木内 喜孝, 伊藤 貞嘉
雑誌名	東北大学高度教養教育・学生支援機構紀要
巻	1
ページ	75-82
発行年	2015-03
URL	http://hdl.handle.net/10097/60663

学生健診における赤褐色尿の実態とそのメカニズムの解明

小川 晋^{1)* 2)}, 滝口純子¹⁾, 木内喜孝¹⁾, 伊藤貞嘉²⁾

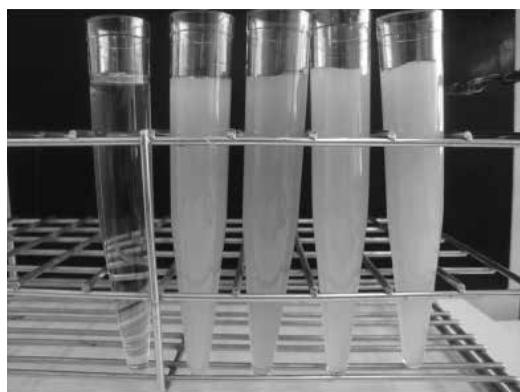
1) 東北大学高度教養教育・学生支援機構, 2) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

1. 研究背景

我々の施設では東北大学の学生健診を行っている。数年前の新入生健診より、早朝第一尿を持参提出してもらい尿検査を行っている。ところが尿蛋白、血尿などの尿異常所見がないにもかかわらず、尿外観が赤褐色を呈する例が少なからず存在することが判明した。

(図-1 A)

早朝第一尿を採取すると、赤褐色に混濁している尿(右4本)と混濁しない尿(左1本)が存在した。



この尿を1700回転 x 5分で遠心するとピンク色の沈殿物を生じた。

(図-1 B)

1700rpmにて5分遠心するとピンク色の沈殿物が生じた。

検鏡するとこの沈殿物は尿酸塩もしくは尿酸結晶であることが確認された。検査異常のない20歳前後の若者で、なぜ尿酸が尿中に析出するのか？この様な例の頻度、特徴、そのメカニズムは不明である。



高度肥満例が治療のために胃切除を行った際に同様の尿が認められることが報告されておりPink urine syndrome (PUS) と命名されている。胃切除による代謝性アシドーシスが原因と考えられている^{1), 2)}。確かに赤褐色尿を呈する例には肥満例が多い印象があるが、彼らは胃切除しているわけでもなく、また必ずしも肥満例だけに限定しているわけではなかった。

我々は以前、肥満学生においてmethylglyoxal (MG)が増大し、腎臓内酸化ストレス(reactive oxygen species: ROS)やrenin angiotensin system (RAS)が亢進し、食塩感受性高血圧が惹起されている可能性を報告した³⁾。これらのことから我々はこの赤褐色尿の病態にもMG-ROS-RASが関与するのではないかと考えた。

そこで我々は2012年、2013年の新入生健診受診者を対象に、この赤褐色尿の実態調査を行い、そのMG-ROS-RASの関与も含めた赤褐色尿出現のメカニズムの解明を試みた。

*) 連絡先: 〒980-8576 宮城県仙台市青葉区川内41 東北大学高度教養教育・学生支援機構 ogawa-s@he.tohoku.ac.jp

2. 方法

2012年と2013年に東北大学新入生健診を受診した5,071名のうち、確定した疾患を有する28名と早朝第一尿が提出できなかった103名を除外した4940名を調査対象とした。対象例の健診データ（身長、体重、血圧、心拍数、検尿所見）と検診時に回収した生活に関するアンケート調査結果と赤褐色尿の有無を比較検討した。

さらに対象例を用いて男女別々にブロックを作成し body mass index (BMI) を層別因子とした層別抽出にて男性200例、女性100例を抽出し、上記因子に加えて腹囲、尿中MG、高インスリン血症（インスリン抵抗性）の指標である尿中C-peptide (CPR)、腎臓内RAS亢進の指標である尿中angiotensinogen、腎臓内ROSの指標である尿中thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS)、尿中Na⁺排泄量を測定し³⁾、赤褐色尿との関連を検討した。

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を受け、対象例に文章にて説明を行い、同意取得後に行われた。

統計学的解析

正規分布した数値は平均値±標準偏差で表記し、正規分布しなかった数値は中央値 (range)にて表記した。正規分布の確認はShapiro-Wilk testを用いて行った。BMI別や尿pH別に分けた群間の数値の比較はKruskal-Wallis 法による分散分析 (ANOVA on Ranks) を用いて行った。単回帰検定は Spearman rank order

を用いて行った。赤褐色尿の有無を従属変数に、年齢、性別、BMI、血圧、心拍数、尿pHなどを独立変数としたロジスティック回帰分析を行った。また尿pHを従属変数に、年齢、性別、BMI、血圧、心拍数、腹囲、尿中methylglyoxal、CPR、尿中angiotensinogen、尿中TBARS、尿中Na⁺排泄量などを独立変数とした重回帰分析を行った。アンケートにおける有群と無群の回答の比較は χ^2 検定を用いて行った。 p 値が0.05未満であるものを有意と判定した。

3. 結果

対象例を赤褐色尿の有無で分類し、その健診データ（身長、体重、血圧、心拍数、検尿所見）を比較したものが表1である。対象例4,940名（男性3,651名、女性1,289名）のうち赤褐色尿を呈したのは216名（4.4%）であった。赤褐色尿を呈した例は呈さなかった例と比較して男性の割合、BMI、血圧、心拍数が高く、尿pHが低かった。これらのうちBMIと尿pHの p 値が最も低く、赤褐色尿と強い関連が疑われた。（いずれの p 値も0.0001未満）

赤褐色尿の有無を従属変数に、年齢、性別、BMI、血圧、心拍数、尿pHを独立変数としたロジスティック回帰分析を行ったところ、尿pH ($\beta = -1.392$, $p < 0.0001$)、BMI ($\beta = 0.085$, $p < 0.0001$)、心拍数 ($\beta = 0.011$, $p = 0.019$) が独立因子として抽出された。

尿pHとBMIが独立した因子であることをより詳細に確認するために、対象例をBMI別に4群に分類し

表1 対象例全例の健診データと赤褐色尿有群と無群の健診データの比較

赤褐色尿の有無	全対象例	無し	有り	p
人数	4940	4724	216	
性別 (男/女)	3651 / 1289	3478 / 1246	173 / 43	
男性率 (%)	73.91	73.62	80.09	0.031
年齢 (歳)	18.40 ± 1.14	18.40 ± 1.15	18.36 ± 0.74	0.496
BMI (kg/m ²)	21.38 ± 3.00	21.33 ± 2.96	22.48 ± 3.56	<0.0001
尿pH	5.97 ± 0.44	5.98 ± 0.44	5.75 ± 0.37	<0.0001
SBP (mm Hg)	128.22 ± 15.74	128.03 ± 15.68	132.40 ± 16.63	0.0002
DBP (mm Hg)	73.15 ± 11.05	73.03 ± 11.05	76.00 ± 10.75	0.0001
心拍数 (回/分)	88.97 ± 15.86	88.81 ± 15.78	92.64 ± 17.10	0.0014

平均値 ± 標準偏差.

BMI: body mass index, SBP:収縮期血圧, DBP:拡張期血圧.

(やせ群: BMIが 20kg/m^2 未満, 正常群: BMIが 20kg/m^2 以上, 25kg/m^2 未満, 肥満群: BMIが 25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満, 高度肥満群: BMIが 30kg/m^2 以上), 各群の健診データを比較したものが表2である. BMIが増加するに連れて男性化率, 血圧, 心拍数, 年齢は増大したが, 尿pHは変化しなかった. BMIと尿pHは必ずしも連動していないことが判明した.

さらに対象例を尿pH別に3群に分類し(酸性群: 尿pHが5以上6未満, 中性群: 尿pHが6以上7未満, アルカリ群: 尿pHが7以上), 各群の健診データを比較したものが表3である.

酸性群では中性群と比較して, BMIが高値であった.

このことからBMIが高くとも尿pHが低いとは限らないが, 尿pHが低い例ではBMIが高い例が多いと考えられた. 肥満例の中に尿pHが低値となる例が存在すると考えられるが, 肥満に伴って尿蛋白陽性例が増大することから, 尿蛋白の有無別に赤褐色尿の有群と無群で各健診データを比較してみると尿蛋白(-)においては, 赤褐色尿有群のBMI ($24.7 \pm 4.46\text{kg/m}^2$) は無群のBMI ($21.2 \pm 2.99\text{kg/m}^2$) と比較して有意に高値であった ($p = 0.00575$) が, 尿pHには両群で差がなかった (有群: 5.9 ± 0.79 vs 無群: 6.0 ± 0.47 , $p = 0.84976$) 一方, 尿蛋白(+)においては, 有群の尿pH (5.8 ± 0.24) は無群の尿pH (5.9 ± 0.38) より有意

表2 体格別に分けた各健診データの比較

群	やせ	正常	p1	肥満	p2	高度肥満	p3
人数	3216	1217		425		82	
性 (男/女)	2244 / 972	964 / 253		366 / 59		77 / 5	
男性率	69.78	79.21	<0.001	86.12	<0.001	93.90	<0.001
BMI (kg/m^2)	19.69 ± 1.44	23.2 ± 0.85	0.029	26.78 ± 1.41	0.045	32.44 ± 2.14	<0.001
年齢 (歳)	18.35 ± 1.07	18.43 ± 1.15	0.029	18.58 ± 1.39	0.045	18.84 ± 1.66	0.190
尿pH	5.98 ± 0.44	5.96 ± 0.43	0.358	5.94 ± 0.43	0.670	5.85 ± 0.43	0.265
SBP (mmHg)	125.36 ± 14.93	131.02 ± 14.84	<0.001	137.66 ± 15.30	<0.001	150.13 ± 18.19	<0.001
DBP (mmHg)	72.41 ± 10.62	73.25 ± 11.16	0.024	76.34 ± 11.53	<0.001	84.20 ± 14.20	<0.001
心拍数 (回/分)	88.95 ± 15.77	88.03 ± 15.79	0.082	89.95 ± 15.80	0.031	98.67 ± 17.14	<0.001

p1: やせ vs. 正常, p2: 正常 vs. 肥満, p3: 肥満 vs. 高度肥満. 平均値 \pm 標準偏差.

やせ群: BMI < 20kg/m^2 , 正常群: $20\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25\text{kg/m}^2$, 肥満群: $25\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$, 高度肥満群: BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$. BMI: body mass index, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧

表3 対象例を尿pH別に分類した場合の各健診データの比較

	酸性群	中性群	アルカリ群			
尿pH	$\geq 5, < 6$	$\geq 6, \leq 7$	p1	≥ 7	p2	p3
人数	1605	3137		198		
性別 (男/女)	1144 / 461	2366 / 771		141 / 57		
男性率 (%)	71.28	75.42	0.574	71.21	0.72	0.885
尿pH	5.48 ± 0.11	6.14 ± 0.23	<0.001	7.14 ± 0.28	<0.001	<0.001
年齢 (歳)	18.43 ± 1.46	18.37 ± 0.94	0.116	18.58 ± 1.53	0.006	0.203
BMI (kg/m^2)	21.52 ± 3.12	21.32 ± 3.12	0.032	21.16 ± 2.98	0.47	0.116
SBP (mm Hg)	128.30 ± 15.87	128.32 ± 15.71	0.974	126.03 ± 15.12	0.04	0.048
DBP (mm Hg)	73.61 ± 11.02	72.96 ± 11.03	0.051	72.47 ± 11.61	0.56	0.190
心拍数 (回/分)	89.87 ± 15.71	88.69 ± 15.93	0.023	86.13 ± 15.56	0.03	0.002

p1: 酸性群 vs. 中性群, p2: 中性群 vs. アルカリ群, p3: 酸性群 vs. アルカリ群. 平均値 \pm 標準偏差.

BMI: body mass index, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧.

に低値であった ($p = 0.02790$) がBMIには差がなかった。 (有群: $22.0 \pm 3.05 \text{ kg/m}^2$ vs 無群: $21.0 \pm 3.03 \text{ kg/m}^2$, $p = 0.08928$) 腎機能異常がない場合は肥満が赤褐色尿に関連し、腎機能異常がある場合は肥満がなくとも赤褐色尿が生じると考えられる。

以前我々は健診データを基に肥満と関連した腎障害、高血圧、心拍数増大にMG増大とそれによる腎臓内ROSの増大、さらにはROS増大による腎臓内RAS亢進が関与していることを報告した³⁾。そこでこれら因子と尿pHの関連を検討したものが表4である。ここに提示したほぼすべての (心拍数以外) 因子が尿pHと相関を示した。そこで尿pHの独立因子を明らかにするために尿pHを従属変数とし年齢、性別、BMI、血圧、心拍数、腹囲、尿中MG、CPR、尿中angiotensinogen、尿中TBARS、尿中Na⁺排泄量を独立変数とした重回帰分析を行ったところ尿中TBARS排泄量 ($\beta = -0.421$, $p < 0.0001$) と尿中angiotensinogen排泄量 ($\beta = 0.000$, $p < 0.0001$) が独立因子として抽出された。

生活習慣と肥満や尿pHの低下が密接に関連するため、対象例から採取した生活習慣に関するアンケートを解析した。ほとんどの生活習慣因子 (通学手段、運動量、独居、外食頻度、講義実習ストレス、体力、摂

食速度、規則的摂食、間食および夜食の有無と頻度、アルコール摂取、入眠と睡眠時間、生活満足度など) において赤褐色尿有群と無群の差は認められなかった。差が認められたのは (1) 過去1年間の3 kg以上の体重増加 (有群36% vs 無群27%, $p = 0.038$) (2) 和食が多い (有群10% vs 無群14%, $p = 0.047$) (3) 洋食が多い (有群17% vs 無群12%, $P = 0.034$) (4) 自覚的、他覚的に摂食量が多い。 (自覚的: 有群24% vs 無群18%, $p = 0.041$, 他覚的: 有群42% vs 無群36%, $p = 0.035$), (5) 甘いものが好きでよく食べるは両群で差がなかった (有群86% vs 無群87%, $p = 0.899$) が脂っこいものが好きでよく食べるは有群で有意に多かった。 (有群 67% vs 無群 57%, $p = 0.045$) (6) 睡眠満足度が高い (有群33% vs 無群80%, $p < 0.0001$) (7) イビキをかくと言われる。 (有群24% vs 無群18%, $p = 0.039$) これらの結果から赤褐色尿を呈する例は和食よりも洋食が好きで、甘いものも嫌いではないがむしろ脂っこいものが好きで、摂取量全体も多い、最近急激に体重増加をきたした例が多く、睡眠時無呼吸症候群が疑われる例が多いことが推察された。

表4 別途に抽出した300例の特性と各データと尿pHの単相関

			vs. U-pH	<i>p</i>
人数		300	—	
性別	(男/女)	200 / 100	—	
BMI	(kg/m ²)	23.4 ± 5.2	-0.35	0.011
SBP	(mm Hg)	129.7 ± 19.3	-0.27	0.024
DBP	(mm Hg)	75.7 ± 11.1	-0.20	0.030
腹囲	(cm)	78.0 ± 13.2	-0.40	0.005
心拍数	(回/分)	93.2 ± 17.7	0.01	0.863
CPR	(μg/日)	21.5 ± 1.7	-0.26	0.022
AGT	(ng/日)	1615.4 (110.9-74597.9)	-0.47	<0.001
TBARS	(μM/日)	4.3 ± 1.4	-0.70	<0.001
MG	(nM/日)	1237.0 ± 498.6	-0.44	<0.001
U-Na	(mM/日)	130.5 ± 31.0	-0.44	<0.001
U-pH		6.0 ± 0.6	—	—

平均値 ± 標準偏差, もしくは中央値 (range)。

BMI: body mass index, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, CPR: 尿中 C-peptide 排泄量, AGT: 尿中angiotensinogen 排泄量, TBARS: 尿中thiobarbituric acid-reactive substances 排泄量, MG: 尿中methylglyoxal 排泄量, U-Na: 尿中Na⁺排泄量。

4. 考察

ほぼ健常と思われる若年層においても、早朝第一尿で検討すると赤褐色尿を呈する例は全体の4.4%で認められ、決して稀な現象ではないことが確認された。

またその原因は肥満と尿pHの低下のいずれかが独立して関与している尿酸の析出であることが確認された。

尿中に尿酸塩もしくは尿酸結晶が析出するためには、
(1) 溶解しきれないほど尿中尿酸濃度が上昇するか、
(2) 尿が酸性化する(尿pHの低下)か、
のいずれかが必要である。

(1) 尿中尿酸濃度上昇の可能性

本研究では、血中尿酸濃度および尿中尿酸排泄量を測定していないので、尿中尿酸濃度上昇が尿酸析出の原因であると断定することは不可能である。動物性蛋白の摂取が硫酸イオン等を介して尿pHを低下させるかは不確定であるが、動物性蛋白摂取により体内へのプリン体供給が増大することで尿酸産生が増大し、尿中尿酸排泄量も増加する可能性は考えられる^{4), 5)}。我々の検討でも赤褐色尿有群では無群よりも洋食を好む傾向があり、肉を中心とした動物性蛋白摂取が多いのかもしれない。また赤褐色尿有群では無群よりも摂食量が多い可能性があり、バランスは正常であっても(特に肉ばかりを多く摂取しているわけではなくとも)摂取絶対量が多いので、結果的に動物性蛋白摂取量が多くなっている可能性もある。この場合、肥満は赤褐色尿の原因ではなく摂取量増大などに伴って起こった体格変化ということになる。尿pH低下と肥満が一致しなかった一因かも知れない。これらを解明するためにも血中、尿中の尿酸濃度および尿素窒素濃度は今後必ず行うべき検討課題と考えている。

(2) 尿pHの低下

尿pHの低下は、

- 1) 尿中へのH⁺の供給増大もしくは
- 2) H⁺の消去能低下によって引き起こされる。

1) 尿中へのH⁺の供給増大は

- ①血液中のpHの低下(H⁺濃度の上昇)もしくは
- ②尿細管におけるH⁺の分泌増加によって起こると考えられ、

- 2) H⁺の消去能低下は、尿中へのアンモニア(NH₃)の供給低下によって起こると考えられる。

1) 尿中へのH⁺の供給増大

①血中pHの低下

血中のpHはヘンダーソン・ハッセルバルヒの式(Henderson-Hasselbalch equation) : $\text{pH} = 6.1 + \log(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2 \times 0.03) = 7.62 + \log(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2)$ によって規定されている。この式より、血中pH低下はHCO₃⁻の供給低下かCO₂の供給増大によって起こると考えられる。HCO₃⁻の供給は腎臓によってなされており腎機能低下によりその供給が低下するため血中pHは低下しやすくなる。我々の検討でも腎機能低下(蛋白尿陽性)例では尿pHの低下が赤褐色尿の原因であった。また血中CO₂の増大は呼吸不全などにより起こるが、肥満によって起こる夜間無呼吸症候群でも血液中にCO₂が蓄積するため血中pH低下の原因となる。赤褐色尿有群で睡眠時の「いびき」が多く、睡眠満足度が低い例が多いことから尿pH低下の一因は夜間無呼吸症候群の合併である可能性が強く疑われる。夜間に蓄積したCO₂の影響は早朝第一尿により強く反映する可能性が高い。また睡眠時無呼吸症候群では交感神経活性が亢進するため、食塩再吸収亢進、血圧上昇、心拍数増大をきたし易い⁶⁾。腎機能低下を伴わない例において赤褐色尿出現と肥満、高血圧、頻脈などが密接に関連していた一因と考えられる。

②尿細管におけるH⁺の分泌増加

尿中へのH⁺分泌が増大するのは、腎近位尿細管に発現しているNa⁺-H⁺ exchanger (NHE) の活性化によりNa⁺再吸収が更新してH⁺の尿中分泌が増大するためと考えられている^{7), 8)}。NHE活性は様々な因子によって制御されており、その活性化因子の一つが近位尿細管内ROSの増大である。我々は近位尿細管内ROS増大因子としてMGとRASに注目している。

MGは、糖質、脂質、タンパク質などより生成されるアルデヒドで糖化蛋白前駆物質でもある⁹⁾。MGは肥満で産生が増大し、その血中濃度が上昇する¹⁰⁾。MGは分子量が小さいため糸球体で濾過され近位尿細管においてmegalinを介して再吸収される。MGは細胞内ROS産生を増大させ¹¹⁾、ROSを介する経路と

ROSとは独立した経路によってinsulin signalingを障害し、インスリン抵抗性の増大と密接に関わっている^{10), 12)}。我々の検討でもMGとCPRは関連が強かった。

MGはROS増大を介して近位尿細管内RASを亢進させ、さらにROSとRASは相互に増幅し合って著明に増大していく^{13), 14), 15)}。この近位尿細管内のRAS亢進はmegalin発現抑制やNHE活性増大を惹起しさらなる悪循環を形成していく^{16), 17)}。そのためMGは高血圧発症にも強く関連している^{18), 19), 20)}。尿細管内のMGは尿細管細胞内のROS増大を介してtransforming growth factor beta (TGF- β)を増大させるが、このTGF- β がmegalinの発現を抑制するため、megalinを介したMGや蛋白の再吸収が減少して尿中への排泄が増加する^{21), 22), 23), 24)}。またmegalinはNa⁺-H⁺ exchanger (NHE)と複合体を形成しNHEを抑制しているため、megalinが減少することによりNHE活性が増大しNa⁺再吸収とH⁺分泌が増大する²⁵⁾。

すでに蛋白尿が陽性の状況では、このような病態が形成されている可能性が高く、肥満とは関係なく尿pHが低下して尿酸が析出する可能性が高い。

肥満では、肉食過剰による尿酸産生の増大によって尿中尿酸が増大し、尿pHが低くなくとも尿酸が析出している例と睡眠時無呼吸症候群やMGの増大などにより尿pHが低下しているため尿酸が析出している例が混在しているものと考えられる。よって赤褐色尿の背景は非常に複雑なものと思われる。

2) H⁺の消去能低下

H⁺の消去能は尿中へのアンモニア(NH₃)分泌によって制御されている(NH₃ + H⁺ → NH₄⁺ NH₄⁺の形で尿中に排泄される)²⁶⁾。NH₃を合成するための窒素(N)はグルタミンから供給される。(グルタミン + H₂O → グルタミン酸 + NH₄⁺)²⁷⁾ 本研究では尿中NH₃測定を行っていないので断定は困難であるが、もし赤褐色尿例の尿中NH₃が低下していたとすると何らかのアミノ酸代謝異常が存在する可能性があり、今後アミノ酸代謝も含めた検討が必要と思われる。

高蛋白食は、blood urea nitrogen (BUN)を増大させ²⁸⁾、尿へのNH₃分泌を減少させることで尿pHを低下させる²⁹⁾。

本研究では尿中および血中の尿酸、尿素窒素、NH₃等を測定しておらず、これらを検討因子に入れていないためTBARSやangiotensinogenが本当に独立因子であるかどうかの判定は困難と思われる。今後、これらの因子を測定した検討を行う必要がある。

尿pHの低下は動物性蛋白摂取のみならず野菜摂取の減少によっても起こることが確認されている³⁰⁾。野菜摂取によりROSが抑制されRASも抑制されることが一因と思われる^{30), 31)}。野菜摂取不足で尿pHが低下すると血圧が上昇し、野菜摂取により尿pHが上昇すると血圧が低下する^{30), 32), 33)}。我々の検討においても尿pH > 7では血圧が有意に低値であった。今後、学生の野菜摂取量を評価していく必要がある。東北大学においても男子学生の肥満が増大している。肉食が多く、野菜を食べないで、いびきをかく肥満は男子に多い印象があるが、赤褐色尿を呈するの男子に多かった。

男子学生の肉食を減らして野菜摂取を増やし肥満を減らしていくことが今後の重要な課題と思われる。

謝辞

東北大学病院腎・高血圧・内分泌科の清水麻那美さんに尿検体採取、検体整理、文献準備、図表の作成などサポートいただきました。また東北大学保健管理センターの三井栄子さん、長谷川洋子さん、太田美智さん、伊藤めぐみさん、佐藤洋美さん、佐々木悦子さん、洞口博子さん、佐藤康子さん、千葉麻子さんの皆さんには尿検体採取、アンケート採取および検診データ採取に御協力いただきました。この場を借りて深謝致します。

注

- 1) Deitel M, Thompson DA, Saldanha CF, et al. "Pink urine" in morbidly obese patients following gastric partitioning. Can Med Assoc J 130:1007-1111,1984.
- 2) Saran R, Abdullah S, Goel S, et al. An unusual cause of pink urine. Nephrol Dial Transplant 13:1579-1580,1998.
- 3) 小川 晋, 森 建文, 伊藤 貞嘉, 他. 肥満学生の高血圧発症におけるメチルグリオキサール蓄積とレニ

- ン アンジオテンシン系亢進の役割の解明. 東北大学高等教育開発推進センター紀要第7号 155-161, 2012.
- 4) Heilberg IP, Goldfarb DS. Optimum nutrition for kidney stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 20:165-174, 2013.
 - 5) Tracy CR, Best S, Bagrodia A, et al. Animal Protein and the Risk of Kidney Stones: A Comparative Metabolic Study of Animal Protein Sources. *J Urol* 192:137-141, 2014.
 - 6) Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest* 124:1454-1457, 2014.
 - 7) Aronson PS. Ion exchangers mediating NaCl transport in the proximal tubule. *Wien Klin Wochenschr* 109:435-440, 1997.
 - 8) Odunewu A, Fliegel L. Acidosis-mediated regulation of the NHE1 isoform of the Na⁺/H⁺ exchanger in renal cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 305:F370-381, 2013.
 - 9) Odani H, Shinzato T, Matsumoto Y, et al. Increase in three alpha,beta-dicarbonyl compound levels in human uremic plasma: specific in vivo determination of intermediates in advanced Maillard reaction. *Biochem Biophys Res Commun* 256:89-93, 1999.
 - 10) Gaens KH, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Advanced glycation endproducts and its receptor for advanced glycation endproducts in obesity. *Curr Opin Lipidol* 24:4-11, 2013.
 - 11) Chang T, Wu L. Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 84:1229-1238, 2006.
 - 12) Guo Q, Mori T, Jiang Y, et al. Methylglyoxal contributes to the development of insulin resistance and salt sensitivity in Sprague-Dawley rats. *J Hypertens* 27:1664-1671, 2009.
 - 13) Dhar I, Dhar A, Wu L, et al. Methylglyoxal, a reactive glucose metabolite, increases Renin Angiotensin aldosterone and blood pressure in male sprague-dawley rats. *Am J Hypertens* 27:308-316, 2014.
 - 14) Dhar I, Dhar A, Wu L, et al. Increased methylglyoxal formation with upregulation of renin angiotensin system in fructose fed Sprague Dawley rats. *PLoS One* 8:e74212, 2013.
 - 15) Ogawa S, Kobori H, Ohashi N, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers Reduce Urinary Angiotensinogen Excretion and the Levels of Urinary Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy. *Biomark Insights* 4:97-102, 2009.
 - 16) Li XC, Hopfer U, Zhuo JL. AT1 receptor-mediated uptake of angiotensin II and NHE-3 expression in proximal tubule cells through a microtubule-dependent endocytic pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 297:F1342-1352, 2009.
 - 17) Hosojima M, Sato H, Yamamoto K, et al. Regulation of megalin expression in cultured proximal tubule cells by angiotensin II type 1A receptor- and insulin-mediated signaling cross talk. *Endocrinology* 150:871-878, 2009.
 - 18) Wang X, Jia X, Chang T, et al. Attenuation of hypertension development by scavenging methylglyoxal in fructose-treated rats. *J Hypertens* 26:765-772, 2008.
 - 19) Wang X, Chang T, Jiang B, et al. Attenuation of hypertension development by aminoguanidine in spontaneously hypertensive rats: role of methylglyoxal. *Am J Hypertens* 20:629-636, 2007.
 - 20) Ogawa S, Nakayama K, Nakayama M, et al. Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure. *Hypertension* 56:471-476, 2010.
 - 21) Gekle M, Knaus P, Nielsen R, et al. Transforming growth factor-beta1 reduces megalin- and cubilin-mediated endocytosis of albumin in proximal-tubule-derived opossum kidney cells. *J Physiol* 552:471-481, 2003.
 - 22) Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T, et al. Advanced glycation end products inhibit de novo protein synthesis and induce TGF-beta overexpression in proximal tubular cells. *Kidney Int* 63:464-473, 2003.
 - 23) Saito A, Takeda T, Sato K, Hama H, Tanuma A,

- Kaseda R, Suzuki Y, Gejyo F. Significance of proximal tubular metabolism of advanced glycation end products in kidney diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1043:637-643,2005.
- 24) Ozdemir AM, Hopfer U, Rosca MV, et al. Effects of advanced glycation end product modification on proximal tubule epithelial cell processing of albumin. *Am J Nephrol* 28:14-24, 2008.
- 25) Biemesderfer D, Nagy T, DeGray B, et al. Specific association of megalin and the Na⁺/H⁺ exchanger isoform NHE3 in the proximal tubule. *J Biol Chem* 274:17518-17524,1999.
- 26) Weiner ID, Verlander JW. Role of NH₃ and NH₄⁺ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 300:F11-23,2011.
- 27) Welbourne T, Weber M, Bank N. The effect of glutamine administration on urinary ammonium excretion in normal subjects and patients with renal disease. *J Clin Invest* 51:1852-1860,1972.
- 28) Otsuki M, Kitamura T, Goya K, et al. Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome. *Endocr J* 58:363-367,2011.
- 29) Archibeque SL, Freetly HC, Cole NA, et al http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ferrell%20CL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17264236. The influence of oscillating dietary protein concentrations on finishing cattle. II. Nutrient retention and ammonia emissions. *J Anim Sci* 85:1496-1503,2007.
- 30) Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 86:1031-1038,2014.
- 31) Azuma K, Minami Y, Ippoushi K, et al http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Terao%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18188415. Lowering effects of onion intake on oxidative stress biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Clin Biochem Nutr* 40:131-140,2007.
- 32) Krupp D, Shi L, Remer T. Longitudinal relationships between diet-dependent renal acid load and blood pressure development in healthy children. *Kidney Int* 85:204-210,2014.
- 33) Shi L, Krupp D, Remer T. Salt, fruit and vegetable consumption and blood pressure development: a longitudinal investigation in healthy children. *Br J Nutr* 111:662-671,2014.